

# Нейропротекція при інсульті: на захист мозку від наслідків ішемії

**Реперфузія і нейропротекція – два сучасних стратегічних напрямки терапії пацієнтів з острим інсультом. В перші 4 ч після острої оклюзії мозкової артерії мільйони нейронів в зоні ішемічної полутени ще можна спасти, відновив кровоток методом системного тромболізація. Наряду з удосконаленням організаційних заходів, роблять можливим впровадження тромболітичної терапії в рутинну клінічну практику, в лікуванні острої ішемічної інсульту активно використовується метаболічна корекція патобіохімічних порушень, обумовлених ішемією і наступною реперфузією.**

Нейропротекція не має жорсткого обмеження по термінам і може застосовуватися від перших годин до кількох тижнів після мозкової катастрофи. Мета нейропротекції в гострий період інсульту – спасти як можна більший обсяг нервової тканини від каскаду патологічних реакцій, запусканих ішемією, а також реперфузією, якщо кровоток швидко відновився

в результаті лізису тромба. Реперфузійне пошкодження мозку – актуальна проблема, котра існує незважаючи на суворі критерії відбору пацієнтів. Нейропротекторна терапія до, в час і після внутрішньовенного введення рекомбінантного активатора тканинної плазміногена дозволяє ослабити або затримати механізми необоротного пошкодження нейронів

ішемічної полутени, покращити їх трофіку і енергозабезпечення.

Враховуючи те, що з-за пізньої доступності за допомогою, по даним вітчизняних авторів, більшість пацієнтів доставляються в стаціонар в строки 6-12 ч від початку захворювання, за межами терапевтичного вікна тромболізація (В.В. Ніконов, І.Б. Савицька, 2010). І в цей

період швидкі ефекти нейропротекції продовжують протистояти лавиноподібній активації реакцій ішемічного каскаду – глутаматно-кальцієвому виснаженню нейронів, окислювальному пошкодженню клітинних мембран, запалювальної реакції, набутку головного мозку. Ці процеси відповідальні за продовжуючий ріст ішемічного осередку в перші дні інсульту, прогресування неврологічного і когнітивного дефіциту, і в кінцевому підсумку індивідуальна варіабельність визначає функціональний ісход захворювання. Тому нейропротекція ефективна і цілорозумна як на етапі реперфузії, так і на наступних етапах лікування.

В ранньому відновлювальному періоді (в перші 2-3 тижні) більш востребовані нейрорепаративні ефекти, спрямовані на підвищення пластичності мозку, формування нових зв'язків в обхід пошкоджених шляхів, сприяють максимальній реалізації потенціалу фізичних методів реабілітації.

Практично кожен елемент патофізіологічного каскаду є точкою призначення для різних нейропротекторів – антиоксидантів, донаторів ацетилхоліну, регуляторів шляхів внутрішньоклітинного енергетичного метаболізму і інших молекул з заявленими нейропротекторними властивостями. Однак більш розумним вважається застосування препаратів мультимодального дії, що поєднують декілька механізмів захисту нейронів від наслідків острої ішемії, реперфузійного пошкодження, а також володіють нейрорепаративними ефектами, які сприяють адаптації мозку до нових умов існування.

Такі універсальні властивості описані для двох молекул з синергічними, але різносторонніми ефектами – цитіколіну і кверцетину. Цитіколін – предшественник фосфатидилхоліну клітинних мембран, а також нейромедіатора ацетилхоліну. Захищає мембрани, цитіколін зменшує надмірну продукцію глутамату і його нейротоксичні ефекти, в результаті чого, як показали експерименти, зменшується обсяг інфаркту мозку. По даним великого метааналізу експериментальних досліджень автори зробили висновок, що цитіколін зменшує обсяг ішемічного осередку в середньому на 27,8% (A. Bustamante, 2012). В дослідженнях на моделях ішемії мозку у тварин продемонстровано здатність цитіколіну зменшувати звільнення каспаз і зв'язані з ними процеси затриманої запрограммованої смерті нейронів – апоптозу (J. Krupinski, 2002). Крім того, цитіколін сприяє синтезу нуклеїнових кислот, білків, ацетилхоліну і інших нейротрансмітерів, зменшує обсяг вільних радикалів кисню (G.V. Weiss, 1995).

Ефективність цитіколіну вивчалась в декількох клінічних дослідженнях у пацієнтів з інсультами різної тяжкості і в різні строки мозкової катастрофи. В дослідженні ECCO 2000 з участю 90 пацієнтів повторні магнітно-резонансні дослідження до і через 12 тижнів після інфузії цитіколіну в дозі 2000 мг/сут показали достовірне зменшення обсягу інфаркту порівняно з контрольною групою. У пацієнтів групи цитіколіну вихідний обсяг ішемічного осередку становив в середньому 62 мл, а через 6 тижнів він зменшився до 17 мл. Существенное зменшення зони інфаркту корелювало з покращенням функціональних ісходів по шкалі Національних інститутів здоров'я США (NIHSS) (S.J. Warach, 2000).

В 2002 г. групою іспанських авторів (A. Davalos, J. Castillo, J. Alvarez-Sabin et al.) було опубліковано систематичний огляд результатів рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень цитіколіну при ішемічному інсульті в строки від перших годин до 6 тижнів. Всі учасники досліджень мали вихідні оцінки по шкалі NIHSS >8 баллів, що розцінюється як інсульт середньої тяжкості до важкого. Метою роботи було оцінити вплив терапії цитіколіном на неврологічні і функціональні показники пацієнтів через 3 тижні. Дози варіювали від 500 до 2000 мг/сут. Благоприятним ісходом вважали повне відновлення, котрому оцінювалось як ≤1 бала по шкалі NIHSS,



### ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

Гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу

### ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА

її неврологічні наслідки

### КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ

Порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів.



### ГОСТРИЙ ПЕРІОД

зменшує обсяг ураження тканин головного мозку

- сприяє зменшенню набряку мозку
- інгібує апоптоз нейронів

### РЕАБІЛІТАЦІЯ

сприяє відновленню рухових і когнітивних функцій

- покращує передачу нервових імпульсів
- стимулює синтез ацетилхоліну

Коротка інформація про лікарський засіб АКСОТИЛІН. Склад. Діюча речовина: 1 ампула містить 500 або 1000 мг цитіколіну. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. Фармакологічні властивості. Цитіколін зберігає запас енергії нейронів, інгібує апоптоз та стимулює синтез ацетилхоліну. Проявляє профілактичну нейропротекторну дію при фокальній ішемії головного мозку. Показання. Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу, Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до цитіколіну або до інших компонентів препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза для дорослих становить від 500 мг до 2000 мг на добу (в/в або в/м) залежно від тяжкості симптомів. Побічні реакції: сильний головний біль, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, задишка, нудота, кропив'янка, анафілактичний шок, зміни у місці введення. Упаковка. По 4 мл в ампулах; по 10 ампул у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування Р. п. МОЗ України № UA /15289/01/01; № UA /15289/01/02 від 07.07.2016. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17; Тел.: (044) 205-41-23, 497-71-40

БХФЗ БСРР  
www.bcprp.com.ua

≥95% по індексу Бартел і ≤1 балла по модифікованій шкалі Рэнкіна (mRS). В аналізі ефективності включили дані 1372 пацієнтів із чотирьох досліджень, проведених в США (W.M. Clark et al., 1997, 1999, 2001; S.J. Warach, 2000). По даним метааналізу, через 3 міс терапії цитиколином повне відновлення по вищеперечисленим критеріям настало у 25,2% пацієнтів по порівнянню з 20,2% в групах плацебо (відношення шансів 1,33; різниця достовірна,  $p=0,0034$ ). Доза 2000 мг/сут асоціювалася з більш високою ефективністю.

Таким образом, терапія цитиколином в острому періоді середньтяжлого або тяжлого ішемічного інсульту підвищує ймовірність повного відновлення неврологічних функцій на 33%.

Цитиколін має суттєвий нейрогенеративний потенціал, який пояснює довготривалу користь від застосування цього препарату у пацієнтів, перенеслих інсульт. В ряду експериментальних досліджень цитиколін продемонстрував здатність стимулювати клітинну проліферацію, васкуляризацію (M. Gutierrez-Fernandez, 2012) і формування нових синаптичних зв'язків між нейронами (O. Hurtado, 2007).

В клінічному дослідженні у пацієнтів з острими інсультами терапія цитиколином або комбінацією цитиколина з медикаментозним тромболізисом привела до збільшення кількості циркулюючих ендотеліальних прогениторних кліток (ЕПК) (T. Sobrino, 2011). ЕПК – це незрілі плюрипотентні гематопетическі клітки, які здатні диференціюватися в ендотеліоцити для відновлення васкуляризації зон ішемії. ЕПК також продуцують фактори росту і стимулюють нейрогенез. Підвищення кількості циркулюючих в периферическій крові ЕПК у пацієнтів з острим інсультом асоціюється з зменшенням розмірів ураження і кращим відновленням функцій (T. Sobrino, 2007). Результати цих досліджень дозволяють зробити висновок, що цитиколін посилює естественні репаративні процеси в головному мозку, діючи як активатор стволових кліток.

Активізація відновительних процесів в нервовій тканині і синтез ацетилхоліну під дією терапії цитиколином лежить в основі профілактики зниження когнітивних функцій і покращення загальних функціональних ішемічних результатів. Це підтверджено в серії досліджень при тривалому застосуванні цитиколина (до 12 міс) в постінсультному періоді (J. Alvarez-Sabin et al., 2013, 2016).

В Україні доступний за ціною препарат цитиколина представлений вітчизняним виробником ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ» під назвою Аксотилін. Одна ампула (4 мл) для внутривенних або внутрим'язових ін'єкцій містить 500 або 1000 мг цитиколина.

Рекомендована доза для дорослих – 500-2000 мг/сут, залежно від тяжкості стану хворого. Препарат призначений для внутривенного або внутрим'язового введення. Внутривенно призначають в формі повільної внутривенної ін'єкції або крапельного внутривенного вливання (40-60 крапель в хвилину). Максимальна суточна доза – 2000 мг.

Мультикомпонентним нейропротектором вважається також рослинний биофлавоноід кверцетин. Препарат Корвітин, який є комплексом кверцетину з повідоном, – розробка українських вчених з покращеними характеристиками розчинності і біодоступності для внутривенних інфузій.

Корвітин має мембраностабілізуючі, антиоксидантні, антикоагулянтні, антиагрегантні і антиапоптозні ефекти, які знаходять застосування в терапії острого інфаркту міокарда і ішемічного інсульту.

В умовах ішемії і гіпоксії відбувається гідроліз фосфоліпідів клітинних мембран з утворенням вільних жирних кислот, в частині арахідонової, яка в подальшому слугує субстратом для синтезу провоспалительних цитокінів. Корвітин надійно блокує ліпоксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, відновлюючи баланс цитокінів, що визначає його протизапальні властивості (В.Б. Ковалев і соавт., 1999).

Корвітин надає стабілізуючу дію на систему оксиду азоту (NO) при ішемії/реперфузії: стимулює її і зберігає активність ендотеліальної NO-синтази і одночасно інгібує активність її «антипода» – індукційної NO-синтази (iNOS), яка є агресивним медіатором системного запального відгуку (А.А. Мойбенко, 2008).

Важку роль при ішемії тканин головного мозку і міокарда має антикоагулянтний ефект кверцетину, обумовлений інгібуванням каталітическої активності тромбіну і реакції зв'язування фібриногену. Крім того, кверцетин запобігає підвищенню вмісту кальцію в тромбоцитах, затримує їх адгезію і агрегацію, покращує мікроциркуляцію, відновлює внутрисудинне тромбообразование (М.М. Прокопів, 2015).

Позитивні клініческі ефекти Корвітину при ішемічному інсульті відзначені в відкритому рандомізованому дослідженні, яке проводилося на базі трьох клінік Києва і Харківки з 2006 по 2009 г. (відповідні дослідники – В.В. Ніконов, С.М. Виничук, І.С. Зозуля). Використання Корвітину з перших 10-ти днів по порівнянню з групою, в якій застосовували стандартну базисну терапію інсульту (антикоагулянти, дезагреганти, периферическі вазодилатори, інфузійна терапія), привело до достовірного регресу неврологіческого дефіциту по шкалі NIHSS вже на 6-й день, з подальшим покращенням на 11-й і 21-й дні. На 21-й день

благоприятний функціональний ішемічний результат досягнуто у 82,9% пацієнтів по порівнянню з 77,8% в контрольній групі.

Автори особливо відзначили вплив Корвітину на афазію (збільшення швидкості відновлення мови), на що також вказують українські неврологи по результатам свого дослідження, пояснюючи це ефектом активації лівого півшаря мозку (Б.Г. Гафуров, М.М. Ахмедова, 2015).

На базі Національної медическої академії післядипломного освіти ім. П.Л. Шупика, Київської міської лікарни швидкої медическої допомоги і Інституту біохімії ім. А.В. Палладина було проведено дослідження ефектів Корвітину з оцінкою когнітивних функцій і емоційної сфери у 71 пацієнта в острому періоді інфаркту мозку. Відзначено статистично достовірне покращення когнітивних функцій по результатам тестів MMSE, Ісаака, Заззо, зменшення рівня депресії і тривоги починаючи з 10-го дня лікування (І.С. Зозуля і соавт., 2013).

На основі результатів досліджень встановлено оптимальний режим дозування

препарату Корвітин при лікуванні пацієнтів з ішемічним інсультом:

1-е сутки: перше введення в дозі 0,5 г одразу після госпіталізації, друге введення – 0,5 г через 2 ч, третє введення – 0,5 г через 12 ч;

2-3-і сутки: по 0,5 г 2 р/сут з інтервалами 12 ч;

4-10-е сутки: по 0,5 г 1 р/сут.

Об'єм розчину на одне введення – 50-100 мл; час введення – 15-20 хв.

Спектри нейропротективних ефектів цитиколина і кверцетину частково перекриваються, але ці ефекти досягаються різними молекулярними механізмами, що наводить на думку про доцільність комбінованої терапії. За рахунок непрямої синергії ефектів можна очікувати сумарного терапевтического дії компонентів, що дає надію на покращення клініческих результатів. З урахуванням актуальності проблеми інсульту і необхідності покращення результатів монотерапії кожним із препаратів, схеми комбінованого застосування Аксотиліну і Корвітину заслуговують подальшого вивчення.

Підготував **Дмитрий Молчанов**

3

## КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ  
І РЕПЕРФУЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО  
МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ  
ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ  
ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ  
ВЛАСТИВОСТІ



БХФЗ БСРР  
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ С05С Х. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферических артерій. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Побічні реакції: запаморочення, головний біль, замінення язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірно артеріальної гіпотензії. Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 05.07.2013. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтических працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40.